

Quand penser à une légionellose ?

Favorisées par les réservoirs d'eau stagnante et chaude, les légionelloses, dont les signes extrarespiratoires sont évocateurs mais inconstants, sont surtout graves chez les sujets immunodéprimés ou fragilisés. Une antibiothérapie probabiliste de 1^{re} intention doit en tenir compte.

Rose-Marie Rouquet, Georges Kouevidjin*

La légionellose est une cause fréquente et potentiellement grave¹ de pneumonie communautaire, mais aussi d'infection nosocomiale, tout particulièrement chez le sujet immunodéprimé.

Le diagnostic radioclinique demeure difficile quand les signes extrapulmonaires sont absents ou mineurs.

Les légionelloses restent d'actualité par leur survenue sur un mode épidémique, par l'intérêt diagnostique de la recherche d'antigénurie et par plusieurs textes réglementant leur prévention, leur surveillance et leur déclaration obligatoire en France.²

ÉPIDÉMIOLOGIE

Entre 1 et 5 % des pneumonies communautaires

Les pneumopathies à *Legionella* représenteraient 1 à 5 % des pneumonies communautaires,³⁻⁶ 5 à 15 % des pneumonies communautaires hospitalisées et de 1 à 40 % des pneumonies nosocomiales.⁷ Parmi les agents des pneumonies communautaires graves admises en unité de réanimation ou de soins intensifs,⁸⁻¹⁰ *Legionella* arrive au

2^e rang, après *Streptococcus pneumoniae*. Dans une étude prospective, l'incidence était de 6 cas pour 100 000 adultes par an.¹¹

Dans l'eau stagnante et chaude

Les *Legionella* sont des bactéries gram-négatives, pathogènes de l'environnement, ubiquitaires, vivant en milieu aquatique (eau douce). Il existe des réservoirs naturels (lacs, rivières, sources d'eau chaude, boue, eaux stagnantes) et des réservoirs artificiels créés par l'homme :

- systèmes d'eau potable où des conditions idéales de croissance sont réunies : température de 8 à 60 °C, éléments minéraux (Pb, Fe, Zc, Al), eau stagnante contenant amibes et algues avec qui elles vivent en symbiose ; on les trouve en particulier dans les pommes de douche, les robinets d'eau chaude ou froide et les cumulus ;
- systèmes de climatisation : caissons d'humidification, aérocondenseurs et tours de refroidissement ;
- matériel médical respiratoire : aérosoliseurs, nébuliseurs, humidificateurs respirateurs ;
- autres réservoirs : thermes, saunas, machines à glaces, brumisateurs de serres.

La contamination s'effectue le plus souvent par inhala-

* Service de pneumologie, hôpital Rangueil-Larrey, TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex 9. Mél : rouquet.rm@chu-toulouse.fr

tion d'un aérosol d'eau contaminée, parfois par aspiration chez des patients ayant des troubles de la conscience, exceptionnellement par irrigation d'une plaie.

Il n'a jamais été mis en évidence de transmission inter-humaine.

Surtout *Legionella pneumophila*

Il y a actuellement plus de 42 espèces de *Legionella* identifiées et 64 sérogroupes dans la famille *Legionellaceae* et le genre *Legionella*.¹² Un peu moins de la moitié de ces espèces sont pathogènes pour l'homme. *Legionella pneumophila* serait responsable de 90 % des légionelloses humaines, et parmi ses 14 sérogroupes, le séro groupe 1 représenterait 80 % des cas. *Legionella micdadei*, *bozemanii*, *dumoffii*, *anisa*, et *feeleii* représentent les autres espèces en cause tout particulièrement chez l'immunodéprimé. Ces infections sont sous-diagnostiquées, car non détectées par la recherche de l'antigénurie.¹³

Plus fréquente chez les immunodéprimés

L'évolution est davantage conditionnée par le terrain sous-jacent que par l'infection elle-même. Les immunodéprimés,¹⁴ tout particulièrement ceux qui ont un déficit de l'immunité à médiation cellulaire,¹⁵ comme les transplantés d'organe,¹⁶ les patients sous traitement corticoïde au long cours et ceux en insuffisance rénale terminale s'avèrent particulièrement à risque et ont des formes graves.^{17,18}

Les patients traités par corticoïde auraient plus fréquemment des formes abcédées. Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine sont eux aussi prédisposés, surtout à un stade avancé de leur maladie.^{15,19} Les autres facteurs de risque favorisant sont les maladies respiratoires chroniques, les cardiopathies, les néoplasies, l'âge avancé, le tabagisme.^{18,20} Des sujets sains (6 %) peuvent développer une légionellose soit du fait d'une viru-

Score d'approche diagnostique d'une légionellose
(D'après la réf. n° 25)

SIGNES*	DESCRIPTION	POINT
> Cliniques		
céphalées	début aigu	+ 1
confusion	début aigu	+ 2
léthargie	début aigu	+ 3
otalgies	début aigu	- 3
toux productive/mal de gorge	début aigu	- 3
enrouement	début aigu	- 3
expectoration	purulente	- 2
hémoptysie	modérée	- 1
douleur thoracique	de type pleural	- 2
diarrhée	non causée par érythromycine ou autres médicaments	+ 3
douleur abdominale	sans diarrhée	+ 2
douleur abdominale	avec diarrhée	+ 5
bradycardie relative	adulte, température supérieure ou égale à 38,9 °C	
	sans β-bloquant, ni pacemaker, ni arythmie	+ 5
absence de réponse aux β-lactamines	après 72 h	+ 5
insuffisance rénale aiguë	non iatrogène	+ 5
> Biologiques		
⤵ Na	à l'exclusion des autres causes	+ 1
⤵ PO ₄	d'hypophosphorémie	+ 4
↗ ALAT/ASAT		+ 4
↗ bilirubine		+ 2
↗ taux d'agglutinines froides		- 3
↗ créatinine		+ 1
hématurie microscopique	inexpliquée	+ 2
SCORE DIAGNOSTIQUE		
Supérieur ou égal à 10	entre 5 et 10	inférieur ou égal à 5
Légionellose hautement probable	Légionellose probable	Légionellose peu probable

Tableau ALAT : alamine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ;
* : aigus et associés à une pneumonie communautaire.

lence extrême de la souche, soit à cause d'une exposition massive.^{7,21}

La mortalité varie de 10 à 15 % pour atteindre 27 % en l'absence de traitement par érythromycine.³ Cette mortalité peut atteindre 40 % en cas de pneumonie nosocomiale et (ou) chez l'immunodéprimé. En France, en 2001 sur 558 légionelloses déclarées, le nombre de décès était de 111, soit un taux de létalité de 19,9 %.²

La généralisation du diagnostic par la recherche de l'antigénurie, en permettant un diagnostic rapide et précoce, semble influencer sur la diminution drastique de la mortalité des pneumopathies à *Legionella pneumophila*.²² Se priver d'une recherche par culture risque de sous-diagnostiquer les pneumonies dues aux autres *Legionella*.

Une sous-déclaration évidente

Malgré son caractère obligatoire depuis 1987, la déclaration des cas de légionellose au Centre national de référence de Lyon reste insuffisante. Depuis 5 ans cependant, le nombre de cas de légionellose déclaré a été multiplié par 10. Cette progression des déclarations reflète les efforts entrepris pour détecter, diagnostiquer, prendre en charge, prévenir, contrôler et surveiller cette maladie.²³

De nouvelles dispositions (circulaire DGS n° 97/311 du 24 avril 1997, guide d'investigation du BEH n° 20-22/1997, circulaire DGS n° 98/771 du 31 décembre 1998) tentent d'améliorer la surveillance et la prévention de la légionellose, en incitant d'une part les professionnels de santé à mieux diagnostiquer et à mieux déclarer les cas, d'autre part en recommandant la mise en œuvre de bonnes pratiques sanitaires dans les établissements de santé et ceux qui reçoivent du public.

Au niveau européen, la France participe au réseau EWGLI (*European Working Group for Legionella Infections*). Ce réseau de 31 pays signale aux autorités sanitaires du pays concerné tout cas de légionellose survenu chez une personne ayant voyagé au cours des 10 jours précédant le début de la maladie.²

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La fièvre de Pontiac

Forme fébrile bénigne de la maladie, sans pneumonie, avec une incubation courte, d'allure pseudogrippale, elle est due à *Legionella pneumophila*; sa guérison est spontanée. La maladie s'accompagne d'une séroconversion pour *Legionella pneumophila*.²⁴

Des signes extrapulmonaires évocateurs

La pneumonie est la manifestation la plus courante. Lors de formes très sévères, peuvent s'associer des manifestations extrapulmonaires (cardiaques, pancréatiques, sinusiennes, cellulites, pyélonéphrites).

Au cours de la pneumonie, l'incubation varie de 2 à 10 jours, le début est en général subaigu (parfois fulmi-

nant, notamment chez l'immunodéprimé). Aucun signe radiologique ou clinique n'est pathognomonique.²⁵⁻²⁸ En général, la fièvre est très élevée, supérieure à 40 °C dans 35 à 50 % des cas, avec ou sans frissons. La bradycardie relative est un excellent signe clé de la maladie. Pour Cunha,²⁵ c'est un signe clinique majeur bien que peu souvent noté dans les publications; il ne s'observerait que lors des pneumonies atypiques: légionellose, fièvre Q et psittacose. Ce signe pourrait être en particulier discriminant vis-à-vis de pneumonies bactériennes, notamment à *Mycoplasma pneumoniae*. Des signes généraux aspécifiques sont souvent notés: céphalées, anorexie, myalgies et arthralgies. Il peut y avoir ou non des douleurs thoraciques. La toux est peu ou pas productive. L'hémoptysie est exceptionnelle.

L'examen clinique retrouve des râles crépitants dans les zones de condensation et un syndrome pleural en cas d'épanchement associé. Ce tableau est donc peu spécifique, sauf s'il existe des signes digestifs et (ou) neurologiques plus évocateurs mais inconstants (20 à 30 % des cas): confusion, obnubilation, désorientation ou coma, mais peu ou pas de syndrome méningé; nausées, vomissements, diarrhée, et douleurs abdominales. À l'examen clinique, on retrouve souvent une sensibilité diffuse de l'abdomen sans défense.

Les douleurs peuvent être telles qu'elles égarent le diagnostic pneumologique. Une hépatosplénomégalie est par contre exceptionnelle.

Des signes biologiques inconstants, aspécifiques, prennent une certaine valeur quand ils sont associés aux autres anomalies cliniques: hyponatrémie (peut-être par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique), hypophosphorémie (qui ne s'observerait guère qu'au cours des légionelloses et en aucun cas avec les autres types de pneumonies bactériennes ou atypiques). La formule numération sanguine est en général peu spécifique et donc non contributive. Des altérations du bilan hépatique, avec élévation modérée de la bilirubine, des transaminases sont aussi observées. Enfin, une atteinte rénale, une augmentation des créatine-phosphokinases (CPK, témoins d'une myolyse et reflétant un certain degré de gravité)²¹ sont fréquemment notées.

Radiologiquement, il s'agit le plus souvent d'une atteinte alvéolaire, touchant préférentiellement les lobes infé-

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ Intérêt diagnostique de l'antigénurie pour *Legionella pneumophila* sérotype 1.
- ➔ Multiplication des cas sous forme pseudo-épidémique par les systèmes de climatisation et (ou) les tours aéro-réfrigérantes.
- ➔ Déclaration obligatoire avec enquête pour recherche de la source de contamination.

rieurs.²⁸ L'atteinte interstitielle, décrite lors de l'épidémie initiale de Philadelphie, ne semble pas si fréquente sur les séries ultérieures. Un épanchement pleural est associé dans 10 à 28 % des cas selon les auteurs, et semble plus fréquent dans les formes étendues ou bilatérales. La rapide progression d'un lobe à l'autre et la bilatéralisation seraient plus spécifiques de la légionellose. Mac Farlane *et al.*²⁹ ne retrouvent pas de signes radiologiques distinctifs en faveur d'une légionellose, d'une pneumonie à pneumocoque, d'une pneumonie à *Mycoplasma*, ou d'une psittacose. La survenue d'excavation ou d'abcès concerne surtout les immunodéprimés, notamment sous corticoïdes; cela s'observe aussi avec *Legionella micdadei*.³⁰ Enfin, la légionellose se caractérise par sa lenteur de résolution radiologique (un nettoyage complet n'est souvent obtenu qu'après 15 à 16 semaines d'évolution).

En fait, aucun signe clinique, biologique, ou radiologique n'est vraiment pathognomonique d'une pneumonie à *Legionella*.³¹ Cependant, une analyse sémiologique attentive, recherchant en particulier une bradycardie relative, un mode de début subaigu, des signes extrapulmonaires neurologiques ou digestifs, des anomalies du bilan hépatique, une hyponatrémie, une hypophosphorémie, une élévation des CPK³² et surtout une absence d'amélioration sous traitement par β -lactamine doivent faire évoquer de principe le diagnostic de légionellose.

Dans cette optique, Cunha propose un score qui permet une approche diagnostique hautement probable, probable ou peu probable (v. tableau).²⁵

L'évolution peut être grave, chez des sujets fragilisés, avec bilatéralisation rapide et détresse respiratoire aiguë. Une admission en réanimation est nécessaire dans 40 % des cas. Une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale sévère sont des facteurs pronostiques très péjoratifs.^{33,34} Sur 40 cas de légionelloses, en analyse multivariée, Tkatch *et al.*³⁵ ont identifié comme facteurs de mortalité, le caractère nosocomial de la légionellose, la nécessité d'une intubation, la survenue d'abcès ou d'excavation, et la présence d'épanchement pleural. Enfin, le retard diagnostique et un traitement initial inadapté contribuent aussi à la mortalité.³⁶ Des formes fulminantes ont été décrites chez des sujets jeunes sans antécédents précis, probablement lors d'inhalation massive.²¹

TRAITEMENT

Le traitement de référence reste l'érythromycine,³⁷⁻³⁹ à une dose de 3 à 4 g/j pendant 15 à 21 jours selon la gravité. Les nouveaux macrolides semblent prometteurs avec des activités in vitro supérieures, une excellente pénétration intracellulaire et tissulaire pulmonaire, une meilleure tolérance. L'azithromycine IV (500 mg/j) forme non encore disponible en France pourrait devenir le traitement de référence, avec une durée de traitement raccourcie entre 5 et 10 jours. Une étude espagnole⁴⁰ fait état de 9

POUR LA PRATIQUE

- Les légionelloses sont responsables de pneumonies potentiellement graves, surtout chez les sujets immunodéprimés ou porteurs de comorbidité.
- Elles surviennent surtout pendant l'été ou l'automne.
- Le tableau clinique est peu spécifique, sauf s'il existe une atteinte digestive ou neurologique associée.
- Biologiquement, la présence d'une hyponatrémie, d'une hypophosphorémie et d'une élévation des créatine-phosphokinases est intéressante.
- Un bon élément d'orientation est la non-amélioration sous β -lactamines.
- La thérapeutique repose sur les macrolides et (ou) les quinolones.

cas de légionellose de gravité modérée, traités par 500 mg/j d'azithromycine per os pendant 3 jours. Aucune rechute ne fut notée, la radiographie de contrôle, un mois après la sortie, montrait dans tous les cas un nettoyage complet.

Les fluoroquinolones sont bactéricides et très efficaces sur *Legionella*, seules ou en association à l'érythromycine dans les formes sévères. Elles sont recommandées chez les transplantés en raison des interférences des macrolides avec la ciclosporine.

La rifampicine est aussi très active, elle est toujours utilisée en association soit avec les macrolides, soit avec les quinolones, dans les formes sévères. Dans ces cas-là, on peut aussi associer un macrolide avec une quinolone.

Les kétolides ont commencé à être évalués sur *Legionella pneumophila*. Ces molécules s'avèrent efficaces in vitro sur des macrophages infectés, et sur un modèle animal de légionellose.⁴¹ Des évaluations au cours de légionelloses humaines restent à faire. On s'accorde à proposer, devant une pneumonie communautaire sévère admise en particulier en réanimation, un traitement antibiotique probabiliste qui prend en compte non seulement le pneumocoque mais aussi *Legionella*.⁴²

Les nouvelles fluoroquinolones dont le spectre permet de répondre à cette situation seront-elles les antibiotiques des pneumonies communautaires graves ?⁴³

CONCLUSION

Le diagnostic des légionelloses, difficile sur le plan clinique, repose sur la microbiologie. La recherche des antigènes solubles urinaires est un progrès décisif dans le diagnostic de *Legionella pneumophila* de sérotype 1.

La meilleure approche de la légionellose est la prévention : il faut identifier la source environnementale de la contamination et éradiquer la bactérie. ■

SUMMARY When... legionellosis?

The majority of legionellosis are caused by *Legionella pneumophila*, especially serogroup 1, the only diagnosed by *Legionella* urinary antigen test. The diagnosis of other serogroups and other *Legionella* species is based on culture and seroconversion. Sever cases are more frequently observed in immunocompromised patients and in nosocomial pneumonias. Each case must lead to look for the source of contamination, to detect other potentiel patients and permit environmental measures. Clinically and radiographically, the pneumonia is non specific except if suggestive gastro-enteric or neurologic symptoms are present. The diagnosis could be suspected in case of relative bradypnia or β -lactamin resistance.

Rev Prat 2003 ; 53 : 1446-50

RESUMÉ Quand penser à une légionellose ?

La majorité des cas de légionellose est due à *Legionella pneumophila*, particulièrement de sérotype 1, la seule diagnostiquée par la recherche des antigènes urinaires. Le diagnostic des autres sérotypes et des autres espèces repose sur la culture et la séroconversion. Les légionelloses sont responsables de pneumopathies graves chez l'immunodéprimé et en situation nosocomiale. Maladie à déclaration obligatoire, tout cas doit faire rechercher la source de contamination et d'autres cas potentiels et permettre la mise en place de mesures environnementales appropriées. La pneumonie est peu spécifique sur les plans radiologique et clinique sauf en présence de signes digestifs ou neurologiques évocateurs. Le diagnostic peut être évoqué aussi devant une bradypnée relative, une résistance aux β -lactamines.

RÉFÉRENCES

1. Falco V. *Legionella pneumophila*. A cause of severe community acquired pneumonia. *Chest* 1991; 100: 1007-11.
2. Campese C, Decludt B. Les légionelloses déclarées en France en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2002; 30-31: 150-1.
3. Breiman R, Butler J. Legionnaires' disease: clinical, epidemiological, and public health perspectives. *Sem Respir Infect* 1998; 13: 84-9.
4. Fang GD, Fine M, Orloff J *et al*. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990; 69: 307-16.
5. Ruf B, Schürmann D, Horbach I *et al*. Prevalence and diagnosis of *Legionella pneumoniae*: a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. *J Infect Dis* 1990; 162: 1341-8.
6. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 589-99.
7. Kirby B, Snyder R, Mayers R *et al*. Legionnaires' disease: report of 65 nosocomially-acquired cases and review of literature. *Medicine* 1980; 59: 187-205.
8. Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia: etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 369-73.
9. Torres A, Serr- Battles J, Ferrer A *et al*. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
10. Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993; 103: 232-5.
11. Marston BJ, Plouffe JF, File TM *et al*. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1709-18.
12. Benson R, Fields B. Classification of genus *Legionella*. *Sem Respir Infect* 1998; 13: 90-9.
13. Muder R, Yu V. Infection due to *Legionella* species other than *L. pneumophila*. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 990-8.
14. Pedro-Botet ML, Sabria-Leal M, Sopena N *et al*. Role of immunosuppression in the evolution of Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 14-9.
15. Schlossberg D, Bonoan J. *Legionella* and immunosuppression. *Sem Respir Infect* 1998; 13: 128-31.
16. Chow J, Yu V. *Legionella*: a major opportunistic pathogen in transplant recipients. *Sem Respir Infect* 1998; 13: 132-9.
17. Carratala J, Gudiol F, Pallares R *et al*. Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 625-9.
18. Marston B, Lipman H, Breiman R. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2417-22.
19. Blatt S, Dolan M, Hendrix C, Melcher G. Legionnaires' disease in human immunodeficiency virus-infected patients: eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 227-32.
20. Roig J, Domingo C, Morera J. Legionnaires' disease. *Chest* 1994; 10: 1817-25.
21. Rivals A. Pneumopathies à *Legionella*: à propos de 67 observations. *Revue générale de la littérature*. Thèse 1997, Toulouse.
22. Benin A, Benson R, Besser R. Trends in Legionnaires' disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1039-46.
23. Desenclos JC. Éditorial. Les progrès de la surveillance et de la prévention de la légionellose. *Bull Epidemiol Hebd* 2002; 149: 30-1.
24. Kohno S. Pontiac fever: non-pneumonic form of legionellosis. *Intern Med* 1998; 37: 1003-4.
25. Cunha B. Clinical features of Legionnaires' disease. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 116-27.
26. Edelstein PH. Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 741-9.
27. Stout J, Yu V. Legionellosis. *N Eng J Med* 1997; 337: 682-7.
28. Coletta F, Fein A. Radiological manifestations of *Legionella*/*Legionella*-like organisms. *Sem Respir Infect* 1998; 13: 109-15.
29. MacFarlane J, Miller A, Smith W *et al*. Comparative radiographic features of community acquired legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28-33.
30. Johnson K, Huseby J. Lung abscess caused by *Legionella micdadei*. *Chest* 1997; 111: 252-3.
31. Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D, Boldur I. *Legionella* species community-acquired pneumonia. A review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1996; 109: 1243-9.
32. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML *et al*. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella* pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998; 113: 1195-200.
33. El-Biary M, Sarmiento X, Torres A *et al*. Prognostic factors of severe *Legionella* pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care* 1997; 156: 1467-72.
34. Byrd P, Fields C, Roy T. Prognostic factors in *Legionella* pneumonia. *Am J Respir Crit Care* 1999; 159: 342.
35. Tkatch L, Kusne S, Irish W, Krystofiak S, Wing E. Epidemiology of *Legionella* pneumonia and factors associated with *Legionella*-related mortality at a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1479-86.
36. Heath C, Grove D. Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 286-90.
37. Edelstein P. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 21: S265-S276.
38. Klein N, Cunha B. Treatment of Legionnaires' disease. *Sem Respir Infect* 1998; 13: 140-6.
39. Dedicoat M, Venkatesan P. The treatment of Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 747-52.
40. Sanchez F, Mensa J, Martinez JA *et al*. Treatment of pneumonia caused by *Legionella* with azithromycin. *Rev Esp Quimioter* 1998; 11: 147-51.
41. Edelstein P, Edelstein M. In vitro activity of ketolide HMR 3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in guinea pigs with *Legionella pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 90-5.
42. Rello J. Prescription of macrolides in community-acquired pneumonia. Science or art? *Chest* 1998; 113: 1155-7.
43. Yu VL, Vergis E. New macrolides or new quinolones as monotherapy for patients with community-acquired pneumonia. Our cup runneth over? *Chest* 1998; 113: 1158-9.